

Aus der Begutachtungs- und unfallmedizinischen Praxis  
von Prof. Dr. med. H. Iselin

---

# Auswirkungen von Thorotrast als Arteriogramm-Kontrastmittel

· Spätschäden im allgemeinen und speziell nach paravasaler Injektion ·

## INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde  
der Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Anton Gehler  
von Wallenstadt (SG)

Juris - Verlag Zürich  
1953



Aus der Begutachtungs- und unfallmedizinischen Praxis

von Prof. Dr. med. H. Iselin

---

# Auswirkungen von Thorotrast als Arteriogramm-Kontrastmittel

· Spätschäden im allgemeinen und speziell nach paravasaler Injektion ·

## INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde  
der Hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Anton Gehler  
von Wallenstadt (SG)

Juris - Verlag Zürich  
1953

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt  
auf Antrag von Professor Dr. med. H. Jselin.

Tag der Promotion: 22.11.1952.



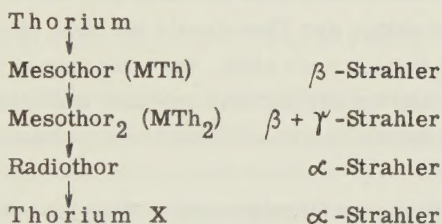
**Meinen lieben Eltern**  
**in Dankbarkeit gewidmet**

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Jselin für die mir zuteilgewordene gütige Leitung bei meiner Doktorarbeit herzlich danken. Sein rascher Tod ist für seine Freunde und seine dankbaren Schüler unfassbar und hat unter uns eine bleibende Lücke hinterlassen.

Auf der Suche nach einem geeigneten Kontrastmittel, um die Hohlräume des menschlichen Körpers auf dem Röntgenshirm darzustellen, verwendeten Blühbaum, Kalkbrenner u.a. 1928 ein Thoriumdioxysol. Dasselbe war durch Kohlehydrate so stabilisiert, dass es durch die Körperflüssigkeiten ausgeflockt werden konnte. Es handelte sich dabei um ein Präparat der Firma Heyden (Präparat Nr. 1073a), genannt Thorotrast.

Das Thorotrast wurde 1931 in den Handel gebracht. Es ist von dick-ölicher Konsistenz, leicht opaleszierend, milchig, geruchlos und mischt sich mit physiologischer Kochsalzlösung in verschiedenen Verdünnungen homogen. Chemisch stellt Thorotrast ein 25%iges Thoriumdioxysol dar ( $\text{ThO}_2$ ). Es handelt sich dabei um das radioaktive Thorium X, ein Zerfallsprodukt von Radiothor. Thorium X und Radiothor sind  $\alpha$ -Strahler.

Zerfallsreihe:



$\alpha$ -Teilchen = Helium-Kerne ++,  $\beta$ -Teilchen = Elektronen,  $\gamma$ -Teilchen = Lichtstrahlen sehr kleiner Frequenz.

Die Strahlenaktivität von 25 ccm Thorotrast ist gleich derjenigen von 1 Mikrogramm Radium. Thorotrast ist zur Hauptsache ein  $\alpha$ -Strahler; seine  $\beta$ -Strahlung ist ca. 10 mal schwächer, und die  $\gamma$ -Strahlung kann nach Untersuchungen des Physikers Kulenkampff ganz vernachlässigt werden.

Das neue Präparat der Firma Heyden wurde von den Klinikern allgemein sehr begrüsst. Man setzte sehr grosse Hoffnungen in dessen Anwendungen. Dank der sehr starken Kontrastwirkung glaubte man, endlich eine geeignete Methode zur Darstellung von Milz, Leber, Nierenbecken, Gefässen etc. gefunden zu haben. Man injizierte sogar, von einer Arm- oder Halsvene aus, Thorotrast direkt in die Herzkammern zur Kontrastdarstellung des Herzens. Die Kontrastwirkung des Thorotrasts ist, entsprechend dem hohen spezifischen Gewicht, verglichen mit andern Kontrastmitteln, stark. Dadurch ergeben sich, bei relativ kleinen Dosen, gute Kontrastbilder.

|                       |         |         |
|-----------------------|---------|---------|
| Spezifische Gewichte: | Thorium | 232, 15 |
|                       | Bismuth | 208, 0  |
|                       | Barium  | 137, 37 |
|                       | Jod     | 126, 92 |

Der Nachweis von Thorotrast kann chemisch durch verschiedene Färbemethoden erbracht werden. O. Stamm gibt zwei Methoden an:

1. Schwach rot bei verlängerter Brest-Färbung nach Prüsener.
2. Negative Reaktion auf Turnbull-Blau.

Thorotrast wurde anfänglich erstaunlich unbedenklich angewendet. Die Abstrahlung, die man zwar nicht übersah, wurde als so gering gewertet, dass man sie ausser Betracht liess. An eine Dauerwirkung der Radioaktivität mit den entsprechenden Schädigungen dachte man kaum, da das Problem der Ausscheidung des Thorotrasts nur sehr oberflächlich gestreift wurde. Man ahnte damals noch nicht, dass das einmal inkorporierte Kontrastmittel überhaupt nicht mehr gänzlich aus dem menschlichen Körper ausgeschieden wird, und dachte damit auch nicht an eine dauernde Summierung der Strahlenreize.

In der ersten Begeisterung wurde eine vollständige Reizlosigkeit des Mittels bei der Injektion festgestellt. Sogar eine deutliche antiseptische Wirkung, z. B. bei infektiösen Prozessen wurde dem neuen Praeparat zuerkannt (Gross).

Beim Menschen wurden im allgemeinen 30 - 80 ccm Thorotrast injiziert, je nach der Grösse des darzustellenden Organes. Die Injektion erfolgte meist fraktioniert, in mehreren Tagen, wodurch direkte Reizerscheinungen ausgeschaltet werden konnten. Verschiedene Autoren empfahlen eine Steigerung der zu injizierenden Menge (Bauke), andere injizierten an mehreren Tagen hintereinander die gleiche Menge (Beutel). Nach der letzten Injektion wurde meistens ca. 24 Stunden oder mehr gewartet bis zur Röntgenaufnahme.

Die Verträglichkeit des Thorotrasts wurde anfänglich allgemein als sehr gut angegeben. Gross schrieb, dass das Mittel nicht die geringsten Reizerscheinungen an den Schleimhäuten etc. auslöse, und auch der sogenannte Dehnungsschmerz, den die Patienten meistens nach anderen Einspritzungen empfänden, falle vollständig dahin. Kadrnka berichtete, dass in seinen Versuchen, vorausgesetzt richtige Dosierung, langsame Steigerung der

Menge, Anwendung des Thorotrasts in Glukoselösung und Injektion in Körpertemperatur keine negativen Erscheinungen auftraten, ausser in ganz seltenen Fällen von Hypersensibilität des Patienten. Oka und Radt fanden zu jener Zeit die gleichen Resultate. Nur ganz vereinzelt wurden Temperaturerhöhungen nach Injektionen von Thorotrast angegeben. Einen Fall von Temperaturanstieg bis 40,4 Grad beschreibt Büngeler. Andere Autoren beobachteten einen leichten Brechreiz.

Die Injektionsmengen wurden etwas unterschiedlich gewählt. Kadrnka empfahl für die Radiographie von Milz und Leber 0,8 bis 1,0 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht. Andere Autoren empfahlen maximal 0,7 bis 0,8 g/kg. Auch grössere Dosen wurden injiziert.

### Ausbreitung und Speicherung des Thorotrasts

Durch die Ausbreitung des Thorotrasts auf dem Blutwege gelangt es praktisch in alle Gewebe. Gespeichert wird es aber nur an bestimmten Orten. Vor allem sind es die Zellen des reticuloendothelialen Systems (RES), die das Thorotrast in Form von feinen Granula phagozytieren. Schlesinger und Randerath gaben an, dass die Speicherung im RES schon 30 Minuten nach der Injektion beginnt. Professor Gigon, Basel, verdanken wir eine sehr schöne, noch nicht veröffentlichte Versuchsreihe. Er untersuchte u. a. die Speicherungszeiten für das Meerschweinchen und kam so zur gleichen Zeit wie Randerath und Schlesinger. Es wurde Thorotrast in Glukoselösung injiziert, 10 ccm.

|      |             |                                        |
|------|-------------|----------------------------------------|
| Nach | 0' —————>   | keine Speicherung in Milz und Leber    |
|      | 2' —————>   | keine Speicherung in Milz und Leber    |
|      | 15' —————>  | keine Speicherung in Milz und Leber    |
|      | 30' —————>  | schwache Speicherung in Milz und Leber |
|      | 60' —————>  | starke Speicherung in Milz und Leber   |
|      | 150' —————> | starke Speicherung in Milz und Leber   |
|      | 300' —————> | starke Speicherung in Milz und Leber   |

(Siehe Bilderreihe !)

Dadurch gelangt das in die Blutbahn gebrachte Thorotrast in erster Linie in die Milz, in die Leber und ins Knochenmark. Auch in der Lunge ist

Thorotrast schon kurze Zeit nach der Injektion nachweisbar. Lymphdrüsen, Nebennieren, Ovarien etc. wurden ebenfalls schon als Speicherstätten angegeben.

Aus Hauptspeicherstätten sind aber mit Sicherheit Milz und Leber zu betrachten, welche nach Leipert allein ca. 2/3 der gespeicherten Injektionsmenge aufzunehmen im Stande sind. In den Bildern von Professor Gigon lässt sich die parallel verlaufende Milz- und Leberschattenverdichtung sehr schön verfolgen. (Vgl. die Abbildungen im Anhang!) Dabei überwiegt die in der Milz gespeicherte Menge diejenige in der Leber um ca. das Neunfache. Popper und Klein wiesen nach, dass sich sogar 97% des eingespritzten Thorotrastes in Leber und Milz befinden.

Die Ausscheidung des Thorotrasts, das einmal durch die Injektion inkorporiert wurde, wurde lange Zeit zu wenig beachtet. Anfangs glaubte man, das Thorotrast werde, wenn auch langsam, so doch mit der Zeit vollständig aus dem Körper ausgeschieden. Angaben über genaue Bestimmungen der Ausscheidungsmengen sind von früher nicht bekannt. Erst als man auf die Spätschädigungen durch das Thorotrast aufmerksam wurde, untersuchte man die Ausscheidung genauer. Man kam damit schliesslich zu der erstaunlichen Feststellung, dass das Thorotrast nur in Spuren ausgeschieden wird, also praktisch dauernd im Organismus gebunden bleibt. Thorotrast wird, wie schon erwähnt, vor allem im RES. aufgenommen und abgelagert. Wir finden es z. B. als fein verteilte Granulationen in den Kupfer'schen Sternzellen der Leber und in den Reticulumzellen der Milz. Auch in den Lymphknoten wurde häufig Thorotrast nachgewiesen, was auf die Möglichkeit der Ausbreitung auf dem Lymphwege hinweist. Bei der Einlagerung in die Zellen wird der Zellkern allmählich an die Peripherie des Zelleibes gedrückt, und es kommt schliesslich zur Pyknose mit anschliessender Nekrose des Zellkörpers (Nägeli und Lauche ). \*)

---

\*) Nicht unerwähnt bleiben darf eine Dissertation aus dem pathologischen Institut der Universität Basel, Vorsteher Prof. Werner Gerlach, "Thoriumversuche an Meerschweinchen und Kaninchen, unter besonderer Berücksichtigung von Thoriumschädigung" von Hans Eduard Senn aus dem Jahre 1933. Sie nimmt zwar keinerlei Bezug auf intraarterielle Thorium-Injektion zur Untersuchung des Gefässsystems, sondern beschäftigte sich mit der Frage, ob Einführung von Thorium-Dioxyd-Sol - Thorotrast Heyden - u. a. den Verlauf der anaphylaktischen Reaktion beeinflusse. Weiter sollte darauf geachtet werden, wie es in der Einleitung heisst, inwieweit Schädigungen im Tierversuch auftraten, die auf das Thorium zu beziehen waren. Im Kapitel "Li-

Die Thorotrast-Depots im Körper wurden während vielen Jahren nach der Injektion beobachtet. Sie machen verschiedene Aenderungen durch. Grosskopf berichtet über die Verlagerungen des in die Leber eingelagerten Thorotrastes. Anfänglich sind die Thorotrastzellen in den Leberläppchen gleichmässig verteilt. Diese mit Thorotrast beladenen Zellen gruppieren sich aber mit der Zeit um die Zentralvene. Nach weiteren Monaten wandern diese Zellen z. T. ab in die regionalen Lymphknoten. Dort verursachen sie eine zentrale Gewebsnekrose. Rössle beschreibt eine besonders starke Anreicherung von Thorotrast unter der Leberkapsel.

Auch in der Milz liegt anfänglich eine diffuse Speicherung vor. Allmählich beginnt aber auch hier eine Konzentrierung in den Randteilen der Trabekel und den peribasalen Lymphbahnen der Blutgefässe. Nach Barkan und Kienast erfolgt von hier aus eine Abwanderung in das Knochenmark. H. v. Meyenburg beobachtete Thorotrastdepots in Milz und Leber 9 Jahre nach der Injektion in die Arteria femoralis beim Morbus Buerger. Das z. B. in die Niere injizierte Thorotrast wird im subpelvinen Gewebe deponiert. Zollinger wies Thorotrast-Massen im Sektionspräparat einer Niere 16 Jahre nach deren Injektion nach. Paravasal injiziertes Thorotrast bleibt mehr oder weniger stabil als Depot im umgebenden Gewebe der Gefässe.

Die Zerfallsprodukte der nekrotischen Zellen des reticuloendothelialen Systems gelangen in den Lymphstrom. Die Thorotrastgranula werden sofort wieder durch das RES. gespeichert (vergleiche Silikose!). Dadurch wird die Ausscheidung derselben verhindert und die Abstrahlung durch das radioaktive Thorium kann ohne Unterbruch weiter gehen.

Das dauernd im Körper liegende Thorotrast schädigt nach einiger Zeit das Gewebe. Die Frage, ob es sich dabei um eine Reaktion des Gewebes auf das Thorotrast als Fremdkörper handelt, oder ob eine eigentliche Strahlenschädigung durch die Summierung der minimalen Strahlendosen während

---

teraturbesprechung" kommt Senn zum Schluss: Es bestehe kein Zweifel darüber, dass Thorotrast ein Mittel sei, bestimmte Fragen experimentell anzugehen. Die Tierversuche der verschiedenen Autoren hätten gezeigt, ebenso wie die eigenen, dass das Thorotrast die wesentlichste Bedingung eines Diagnostikums nicht erfülle, nämlich unbedingt unschädlich zu sein, abgesehen davon, dass die Untersuchungen der thoriumspeichernden Organe durch Prof. Walter Gerlach im Physikalischen Institut in München eine deutliche Radioaktivität ergaben.

Jahren vorliegt, ist heute fast mit Sicherheit entschieden. Die Art der Reaktionen lässt auf die Wirkung beider Faktoren schliessen.

Die Dauerschäden des Thorotrastes können wir, nach Schmitt, in allgemeine und lokale Schädigungen unterteilen. Als Allgemeinschädigung betrachten wir z. B. die Blockierung des RES., als lokale Schädigung die Kompression der Gefässe durch Wucherung des perivasalen Gewebes nach paravasaler Injektion. Dazu kommt die Möglichkeit der Entwicklung von praecancerösen Stadien und die heute bewiesene maligne Entartung derselben.

Die Allgemeinschädigungen durch das Thorotrast bilden in neuerer Zeit einen sehr häufigen Diskussionsgegenstand in der medizinischen Literatur. Als Schäden kommen vorerst alle Erscheinungen in Betracht, die durch die mehr oder weniger starke Blockierung des reticuloendothelialen Schutzapparates entstehen. Birkner wies z. B. mit Sicherheit eine Leukopenie von 2300 als Folge von Thorotrastinjektionen nach. Im gleichen Falle beobachtete er eine Lebercirrhose.

Lebercirrhosen als Folgen langdauernder Einwirkung von Thorotrast wurden schon zahlreich beschrieben von Autoren, wie: K. H. Bauer, Birkner, H. v. Meyenburg, Fonio u. a. H. v. Meyenburg berichtete über einen Fall, in welchem sich als Folge von Thorotrastspeicherung eindeutig eine "schlafte Lebercirrhose" ausgebildet hatte. Lebercirrhosen betrachtet v. Meyenburg als potentielle Praecancerosen.

Rössle beobachtete ebenfalls die Veränderungen der Leber unter Thorotrasteinwirkung. Nach Rössle spielt sich die Reaktion in erster Linie im Bindegewebe und im Capillargerüst der Leber ab. Sie führt zu einer Vermehrung des Bindegewebes. Rössle lehnt aber die Bezeichnung "Lebercirrhose" ab.

Auch in der Milz zeigt sich als Reaktion auf das Thorotrast eine Vermehrung des Bindegewebes. Diese zeigt sich in Form eines grobmaschigen Flechtwerkes.

Auch nach der Pyelographie mit Thorotrast zeigen sich Schädigungen. Walthard beobachtete 1946 einen Fall von langdauernder Haematurie nach einer Pyelographie. H. U. Zollinger beschrieb ein Spindelzellen-Sarkom einer Niere, das durch Thorotrasteinwirkung entstehen konnte. Wir können hier auf diesen Fall nicht näher eingehen. Interessant ist für diese Arbeit die Beobachtung, dass auch hier, ähnlich wie es andere

Autoren für die Leber und die Milz beschrieben haben, das Bindegewebe stark vermehrt und z. T. sklerosiert ist. Das Gewebe ist durch zahlreiche hyaline Bindegewebsnarben durchzogen. Vor allem ist das subepitheliale Bindegewebe stark verbreitert und hyalinisiert. Die Arteriolen sind häufig fast vollständig durch eine starke Proliferation im Intimagewebe verschlossen.

Wie wir sehen, erzeugt das Thorotrast starke lokale Schädigungen im Gewebe. Es treten entzündliche Granulationen auf, die stark hyperaemisch und oft miteinander verbacken sind. Es entstehen narbige hyaline Bindegewebsstränge. Diese "Granulationstumoren", wie sie K.H. Bauer nennt, sind aus verschiedenen Elementen zusammengesetzt. Dauernder Zelluntergang wird auf der andern Seite durch zahlreiche, häufig gestörte Mitosen kompensiert. Das durch den Zellzerfall freiwerdende Thorotrast wird immer wieder von neuem phagozytiert. Es entstehen immer neue "Thorotrastzellen". Das ganze, dauernd in Umbildung begriffene Gewebe muss mit grosser Wahrscheinlichkeit als ein praesarkomatöser Zustand betrachtet werden (nach Bauer). Fontaine bezeichnet diese Umgebungsreaktion auf das Thorotrast als "Thorotrastom", eine Bezeichnung, die sich einzubürgern scheint.

Am meisten zu fürchten sind die Spätfolgen der Thorotrastinjektionen. Alle kurzwelligen Strahlen wirken auf die Dauer cancerogen. Voraussetzung ist nur eine genügend lange Einwirkungsdauer und eine genügende Dosis. Im Falle der Thorotrastdepots ist die Dosis zwar gering, die Einwirkungsdauer aber sehr lang, wodurch eine Summierung der Reize zustande kommt. Man hielt früher bei der geringen Strahlenintensität des Thorotrastes eine Schädigung mit maligner Entartung für unmöglich, obwohl im Tierexperiment schon vor langer Zeit mit Thoriumpräparaten maligne Tumoren erzeugt werden konnten. Uehlinger und Schürch erhielten bei ihren Versuchstieren 30% Gesamtsarkomausbeute bei einer Dauerbestrahlung von 0,00.1 - 0,00.5 mg Mesothor.

Das Thorium wirkt vor allem auf die Stützgewebe. Oberling teilt in seinen Versuchen seine Tiere ein in:

- a) Thorotrast-refraktäre Tiere (z. B. Hühner und Hasen) und
- b) Thorotrast-empfindliche Tiere.

Er fand, dass sich die cancerogene Wirkung auf das Stützgewebe beschränkt, während die Zellen des RES., trotz ihrer regen Speicherungstätigkeit angeblich nicht maligne entarten.

Vom Beginn der Bestrahlung der Versuchstiere bis zum Auftreten von malignen Tumoren verstreicht eine, je nach Tierart verschieden lange Zeit. Man nennt sie Latenzzeit. Aus der Latenzzeit, verglichen mit der durchschnittlichen Lebensdauer der Versuchstiere, berechnete K.H. Bauer die theoretisch zu erwartende Latenzzeit beim Menschen. Er erhielt so für den Menschen eine Latenzzeit von 12 - 18 Jahren für Thorotrast-sarkome. 1947 wurde dieser Wert bestätigt, als Mac Mahon das erste Thorotrastsarkom beim Menschen nachwies. Es handelte sich dabei um ein Reticulumsarkom, das 12 Jahre nach der Thorotrastinjektion auftrat. 1949 veröffentlichte H.U. Zollinger seine Untersuchungen über das erste beobachtete Spindelzellensarkom der Niere, 16 Jahre nach Thorotrastpyelographie. Auch diese Latenzzeit stimmt mit dem theoretischen, berechneten Wert von K.H. Bauer überein.

Zu den lokalen Befunden der Thorotrastschädigungen gesellen sich auch die an den Gefäßen beobachteten Schädigungen. Sie bestehen nach Bauer in erster Linie in einer Degeneration der glatten Muskelfasern in den Venen- und Arterienwänden. Auch eine Degeneration und damit streckenweise Unterbrechung der Elastica tritt ein, wodurch die Gefäße verhärten. Die Intima zeigt häufig eine starke Proliferation. Bei intravasaler Injektion besteht auch die Möglichkeit eines embolischen Verschlusses der Capillaren, was zu Nekrose und zur Ausbildung paravasaler Depots im Capillargebiet führt (O. Stamm). Kleinere Gefäße neigen zu Blutungen.

Sehr gut sichtbar ist die Reaktion des Gewebes auf die Einwirkung von Thorotrast bei paravasalen Depots, wie sie leicht durch missratene intravasale Injektionen entstehen (siehe eigene Beobachtungen, S. 15ff.!).

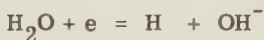
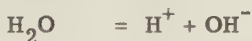
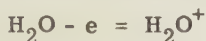
## Therapie

Die Strahlenschädigungen der inkorporierten Thorotrastdepots durch einen chemischen Strahlenschutz zu bekämpfen, ist bis heute nicht gelungen.

Um die Idee eines chemischen Strahlenschutzes zu verstehen, muss man sich über die Mechanik der Strahlenschädigungen ein richtiges Bild ma-

chen. Die Strahlenenergie wirkt nicht kontinuierlich, sondern trifft auf das Gewebe in Form von einzelnen Quanten auf. Diese Quanten können, je nach der Art des radioaktiven Stoffes,  $\alpha$  -,  $\beta$  - oder  $\gamma$ -Teilchen sein. Die auftreffenden Quanten "bombardieren" die einzelnen Moleküle und Molekülkomplexe nach dem Prinzip der Treffer-Wahrscheinlichkeit. Die Wirkung steigt sowohl mit der Dichte der vorhandenen Moleküle, als auch mit der Anzahl der auftreffenden Quanten. Die Quanten sind im Stande, die Moleküle zu schädigen und sogar zu zerstören.

Eine zweite indirekte Schädigung der Moleküle besteht in der Ionisierung des Milieus durch die Quanten. Der Körper besteht zu ca. 65% aus Wasser. So werden ein grosser Teil der Geschosse nicht auf lebenswichtige Moleküle, sondern auf Wassermoleküle auftreffen. Letztere werden dadurch beeinflusst nach dem Schema (nach O. Hug):



Im veränderten Milieu erleiden die Gewebsmoleküle ihrerseits Schädigungen. Oft wird das Eiweis ausgefällt. Die betroffenen Zellen verfallen der Nekrose.

Durch Zugabe von chemischen Mitteln können theoretisch auf zwei Arten Strahlenschädigungen vermindert werden:

1. Durch Vermehrung der Anzahl Moleküle, wodurch eine kleinere Treffwahrscheinlichkeit und dadurch eine geringere Schädigung erzielt wird, und
2. durch die Absorption der freiwerdenden Radikale bei der indirekten Strahlenwirkung, durch chemische Verbindungen.

Leider besteht bis heute keine Möglichkeit, mit den obigen Methoden die Schäden durch die dauernde Thorotrastbelastung zu verkleinern oder gar zu verhindern (O. Hug).

Bis heute kommt deshalb als Therapie der Thorotrastschädigungen durch Strahlen- und Fremkörperwirkung nur die Entfernung der

Thorotrastdepots aus dem Körper in Frage, soweit dies überhaupt möglich ist. Die radikale Entfernung ist besonders deshalb erstrebenswert, weil die Thorotrastdepots, wie wir heute wissen, als dauernde potentielle Malignomherde (Zollinger) zu betrachten sind. Praktisch lassen sich aber die Thorotrasteinlagerungen nicht in allen Fällen restlos entfernen wegen ihrer Beziehungen zu den benachbarten Geweben und Organen.

## Kasuistischer Beitrag zur Schädigung durch paravasale Injektion von Thorotrast

Die folgende Beobachtung von Professor Jselin: A.F., 1915, Bau-  
führer, Militärpatient, hat diese Veröffentlichung veranlasst. -

Die Vorgeschichte kann, sorgfältig besprochen, ein gutes Bild von dem Krankheitsgeschehen geben, aber auch eine Vorstellung von den Schwierigkeiten, die eine solche Beobachtung einer Begutachtung und wissenschaftlichen Beurteilung bereiten.

Wegen Gefässschädigung nach Erfrierung der Unterschenkel und Füsse war A.F. vom 26.2. bis 10.5.41 als Militärpatient zur Begutachtung und Behandlung in der Chirurgischen Klinik Zürich. Im Gutachten von Dozent Werner Brunner ist das Injektionsmittel für die Arteriographie im März 41 nicht angegeben; es heisst nur, die Arteriographie zeigte links keine Füllung der Peronea und nur eine teilweise der Tibialis anterior. Dagegen fand sich in der Krankengeschichte der Klinik - nachträglich notiert -, dass bei der ersten Injektion Thorotrast beidseits eingespritzt worden war.

Am 20.3.41 wurde diese linke Arterie wegen Endangitis freigelegt und eine Sympathektomie vorgenommen und zwar mit nur schnell vorübergehendem Erfolg; schon nach 3 Tagen war der frühere Zustand wieder da.

Am 8.10.41 wurde, auf Veranlassung der Eidgenössischen Militärversicherung, durch Dr. Dimtza, auf Grund der Untersuchungsergebnisse der Klinik in Zürich, eine ausgedehnte Resektion des lumbalen Grenzstranges links durchgeführt. Der Erfolg war ein guter.

Erst Ende 1945 wurde eine Verschlimmerung durch Dr. Scholer, Liestal, festgestellt; diese schritt weiter fort, so dass Expl. die bisherige Arbeit beim Militär überhaupt aufgeben und eine weniger anstrengende Arbeit in der Privatwirtschaft übernehmen musste.

Das Gutachten Werner Brunner (vom 17.9.46) gibt ein gut informierendes Bild der Beschwerden:

"Er könne nicht treppensteigen oder bergaufwärtsgehen, ohne dass im linken Bein, namentlich in der Oberschenkelmuskulatur, krampfartige Schmerzen auftreten. Er könne deshalb nur langsam und nur kurze Strecken gehen. Die kleinsten Anstrengungen versetzten sein linkes Bein in eine schmerzhafteste Verkrampfung. Das ganze linke Bein sei bedeutend dicker geworden. Velofahren sei nicht mehr möglich. Ferner ermüde er sehr viel rascher im linken Bein und habe bemerkt, dass auch die Kraft der verdickten Muskulatur abgenommen habe. Die Schwellung des Beines gehe über Nacht nicht zurück. Das rechte Bein sei immer wärmer als das linke. Die Schmerzen im Fuss, die er vor der Operation hatte, sind nicht mehr aufgetreten. Er fühle sich sonst absolut gesund und habe keinerlei andere Beschwerden."

Auch der im Gutachten festgehaltene Lokalstatus gibt eine gute Vorstellung der Krankheitserscheinungen und sei deshalb ebenfalls reproduziert:

"Bei der Inspektion fällt die Starke Verdickung der linken unteren Extremität im Vergleich zur rechten auf. Auch im Stand wird die Haut nicht cyanotisch. Im Gegenteil ist die Haut gegenüber rechts leicht aktiv gerötet und besser durchblutet. Sie fühlt sich vollkommen trocken an und ist deutlich wärmer. Am linken Unterschenkel finden sich geringgradige Varizen. Die Venen über dem Fussrücken sind deutlich stärker gefüllt. Diese stärkere Füllung entspricht in jeder Hinsicht dem Ausfall der vasomotorischen Wirkung des Sympathicus. Lateral von der Tibiakante findet sich eine 10 cm. lange reizlose, längs verlaufende Narbe. Nur über der Schienbeinkante ist ein sehr geringes Oedem nachweisbar. Bei der Palpation fühlt sich die Haut und das subkutane Fettgewebe gleich wie rechts an.

Insbesondere ist die Konsistenz des Panniculus nicht vermehrt. Cutis und subcutanes Fettgewebe sind namentlich am Unterschenkel etwas stärker gespannt, weil die darunter liegenden Weichteile, bzw. die Muskulatur verdickt ist. Am Oberschenkel lässt sich die Haut fast ebenso gut abheben wie rechts. Nur am Unterschenkel hat man den Eindruck, dass der Panniculus etwas dicker ist. Der Puls der Dorsalis pedis, der Tibialis posterior, sowie der Poplitea und der Femoralis ist beidseitig ungefähr gleich, kräftig und gut gefüllt. Die Funktion der Muskulatur ist grobgestört an sich. Sie ist deutlich verdickt und von ungefähr gleicher Konsistenz wie rechts. Abnorme Resistenzen lassen sich nicht durchtasten. Sie ist auch nicht druckempfindlich. Wenn sie sich kontrahiert, fühlt sie sich ungefähr gleich derb an wie rechts. Die Umfangzunahme des Beines geht ganz auf Kosten der Muskulatur oder besser der subfascialen Weichteile.

Die elektrische Untersuchung in der Nervenpoliklinik ergab keine abnorme Veränderungen. Die rohe Kraft ist aber gegenüber rechts deutlich herabgesetzt. Das Anheben des gestreckten linken Beines in Rückenlage kann leichter verhindert werden als rechts. Wenn er niederkniet und sich aus der Hocke nur mit Hilfe des linken Beines wieder erheben will, so kann er sich kaum aufrichten. Die gleiche Übung gelingt rechts glatt."

Schon damals bestand eine Umfangsdifferenz am Oberschenkel bis zu 4 1/2 cm.

"Schliesslich wurde noch eine doppelseitige perkutane Arteriographie ohne Narkose mit je 20 ccm. Kontrastmittel Roche ausgeführt. Die Arterienpunktion oberhalb dem Leistenband gelang beidseitig auf Anhieb." (Sept. 46)

- Nach diesem Status und der Tatsache, dass oberhalb der Leiste injiziert wurde, sollte man schliessen dürfen, dass damals noch kein Tumor in der Leistengegend vorhanden gewesen sei. Andererseits aber scheint es kaum möglich, dass - da die Injektion von Thorotrast schon 1941 ausgeführt wurde - 1946, bei dem sonst gleichen Zustand wie im späteren Gutachten Dezember 47, kein veränderter Palpationsbefund festzustellen war. Auch die Verschattung in der Leiste im Röntgenbild hätte auffallen müssen. Aber die Arteriographien haben sich offenbar immer nur auf den als krank aufgefassten und krank gewesenen Beinabschnitt bezogen, und deshalb hat sich die Veränderung der Beobachtung entzogen.

Im Jselin'schen Gutachten vom 23.12.47 ist erstmals auf diese Verhärtung der Leistengegend hingewiesen worden mit der Feststellung: Die Leiste ist links prominenter als rechts und zwar durch eine vorgewölbte, fast knochenharte Geschwulst um das Gefässbündel. Sie zieht vom Scarpa'schen Dreieck über den Schambeinast hinweg in die Fossa iliaca. Sie ist ziemlich oberflächlich gelegen, z. T. unter der Haut, mit Verankerung in der Tiefe. Bei der sorgfältigen Palpation erhält man den Eindruck, dass eine knöcherne Umscheidung des Gefässbündels vorliege. Der Femoralis-Puls ist zu fühlen, unterhalb der Geschwulst deutlicher als an der Geschwulst selbst. Auch der Iliaca-Puls ist gut zu fühlen.

Der Röntgenbefund der Leiste links ist im Gutachten von Prof. Jselin an die Militärversicherung (Dezember 47, S.9) folgendermassen beschrieben worden: (vgl. Abb. 1)

"Die Röntgenaufnahme, posterior-anterior, von Becken und Hüftgelenken ergab einen interessanten, überraschenden Befund. Entsprechend dem Palpationsbefund, findet sich ein dichter, auf den ersten Blick ganz unregelmässiger Schatten; bei näherem Zusehen hat er einen ganz bestimmten Verlauf; er entspringt den Gefässen. Ueber dem Beckenknochen und im Beckenraum scheint sich der Schatten in Bindegewebsspalten zu verlieren. Er besteht aus 2 fast horizontalen und einem unteren, fast 8 cm. langen, der dem Gefässverlauf entspricht und sich nach unten verliert. Durchweg meint man, 2 Lumina zu unterscheiden. Arterie und Vene? Der Schatten ist sehr dicht, beinahe 1 1/2 cm, breit, offenbar der Rest, der für die Arteriographie bestimmten Flüssigkeit, die, wenn es sich um das Roche-Präparat handelte,

wohl in der Hauptsache aus Jod besteht; es werden 30-, aber auch 50- und 70 %ige Jodlösungen benützt. "

Dass Thorotrast-Injektionen stattgefunden hatten, war damals noch nicht bekannt.

Im Bericht vom 15.9.50 wird der eigene Röntgenbefund von 1947 weiter kommentiert:

"Das Gebilde imponiere in seinem Verlauf im Adduktorenraum, Scarpa'schen Dreieck, als Doppelrohr, man denke an den Schatten des liegen gebliebenen, z. T. weiter nach oben abtransportierten chemischen Präparates um die Gefässe herum, in der Gefässscheide, infolge paraarterieller Injektion; sie umschliesse, umscheide die Arteria femoralis und median die Vena femoralis; die Arterie scheine weit und frei, das Lumen der Vene mit schattengebenden Thrombenmassen gefüllt zu sein.

Ueber dem Schenkelkopf und dem Schambeinast werde der Schatten breiter, unregelmässiger begrenzt, nicht mehr strukturiert. Das Arterien-Rohr lasse sich aber in ihm deutlich bis ins Becken, in die Arteria iliaca verfolgen nach oben; man erkenne sogar eine Lumenabzweigung abwärts ins kleine Becken, die Arteria hypogastrica.

In den neuen Bildern vom 28.8.50 zeige der Schatten, in Uebereinstimmung mit dem Palpationsbefund, Knochenbeschaffenheit und auch Struktur. Da er Gefäss-Lumina - das Doppelrohr - umscheidet, sei man zunächst versucht, in Analogie zur Myositis-, Periositis-, Peritendinitis ossificans, nicht von Endangitis, sondern von Periangitis ossificans, post arteriographiam malefactam zu sprechen. In dieser Nomenklatur seien Genese und Schicksal enthalten. (Abb. 2 und 3)

In Anbetracht dieses Befundes - wird weiter ausgeführt - sei nicht anzunehmen - erscheine es sogar abwegig -, dass die Hyperaemie, wie bisher angenommen worden war, Folge einer "zu frühen" Sympathektomie sei, sondern die Zirkulationsstörungen und Kreislaufänderungen seien direkt auf die anatomischen Verhältnisse an den Gefässen an der Beinwurzel zu beziehen, als Folge einer (oder mehrerer) missglückter, daneben gegangener Arterieninjektionen. Durch sie sei eine ganz neue haemodynamische Situation geschaffen worden, rascherer Durchfluss des Arterien-Blutes durch ein starres System, bei stark gedrosselem Venen-Rückfluss. Es liege also eine Hyperaemie im Sinne von Bier'scher Venen-Drosselung, bei offenen Arterien, vor.

Die zahlreichen Arteriographien und die missglückten Venographien hätten sicher nicht günstig gewirkt. Es sei nicht ausgeschlossen, dass durch dieses mächtige Jodkontrastmitteldpot in der linken Leistengegend auch der Parasympathikus geschädigt wurde und die Lymphgefässe zum grossen Teil blockiert worden sind und diese Schädigungen die Entstehung des jetzigen ausserordentlich schweren Zustandes mitverschuldet haben. Die Lymphdrüenschwellung und Verhärtung sprächen auch in diesem Sinne. Die Lymphwegssperre führe zu Lymphstauung, diese zur Erweiterung und Wucherung der peripheren Lymphgefässe und der Spalten, zu richtiger Elephantiasis; während die von Dr. Scholer gemeldete Schwellung des Beins auf strenge Bettruhe zurückgegangen, also wohl, wie Spitalarzt Dr. Berger auch annahm, zum grossen Teil durch Venenthrombose oder Phlebitis bedingt war. "

- Prof. Jselin sprach in seinen beiden Gutachten von "Jodkontrastmittel",

weil ihm angegeben worden war, es sei das jodhaltige Mittel "Roche" verwendet worden. Dass dieses und auch andere ähnliche Kontrastmittel Schaden anrichten können, war ihm bekannt. Im Oktober 1942 war bei einem seiner Patienten von anderer Hand, unter Freilegung der Arterie Abrodil, 35 ccm. intraarteriell eingespritzt worden. Einige Tage darnach war die Femoralis blockiert und wurde erst wieder durchgängig, als durch einen zweiten Eingriff im November 42 das derbe Narbengewebe, das die Arterie umschloss und obturierte, sorgfältig excidiert worden war.

Bei unserer paravasalen Thorotrast-Injektion ist das Lumen offen geblieben, wie die Arteriogramme bewiesen; sogar der periphere Ast der Peronea war wieder durchgängig.

Dass Thorotrast zu diesen Injektionen, - die zu einer solchen Situation führten und eine solche Verschattung und Tumorbildung verursachen konnten, - schon 1941 verwendet worden war und immediate vorübergehende Krankheitserscheinungen, Temperatursteigerung etc. zur Folge hatten, ist erst durch sorgfältige Ueberprüfung durch Konsultation der Klinik-Krankengeschichte ermittelt worden. Präzise Angaben über alle Injektionsmittel waren allerdings nicht zu erhalten. Professor Jselin, der die Versuche von Professor Gigon, deren Resultate im Text und im Bilde beigefügt sind, kannte, hat an Thorotrast gedacht, aber später absichtlich vermieden, diesen Verdacht auszusprechen, da die Veränderungen, der Tumor in der Leiste und der Röntgenbefund, wenigstens in den Krankenberichten nicht existierten, somit eine derartige Verschattung schliesslich auch durch ein neueres hochkonzentriertes Kontrastmittel Roche bei paravasaler Injektion hätte zustande kommen können.

Die Ermittlung der Tatsache, dass 1941 schon Thorotrast und zwar aus den Nebenwirkungen zu schliessen, paravasal eingespritzt worden war, hat das komplizierte Krankheitsbild, für das weder die Zürcher Klinik, noch Dr. Dimtza eine Erklärung zu finden imstande waren, definitiv geklärt.

Diese Thorotrast-Schädigung, infolge paravasaler Injektion hat also 1941 acut begonnen und ab 1945 das Krankheitsbild beherrscht, und erst im Dezember 1947 ist das ganze Krankheitsgeschehen abgeklärt, d.h. das zweifache sich überschneidende Krankheitsgeschehen entwirrt worden.

Es liegt kein Grund vor, an der Anfangs-Diagnose zu zweifeln und die Deutung der initialen Störungen als Endangitis der A. dorsalis pedis nach

Erfrierung als unrichtig zu beurteilen. Professor Jselin hat derartige Beobachtungen gemacht. -

Auch die lumbale Sympathektomie sei, wie der 3 Jahre lang dauernde Erfolg beweise, durchaus angezeigt gewesen. Er wäre wohl ein dauernder geblieben, wenn nicht eine weitere Schädigung das Krankheitsbild verschleiert und verschlimmert hätte.

### Bisheriger Verlauf

Erst ab Ende 1947 stand Expl. in Beobachtung und Behandlung von Professor Jselin. Der klinische Befund entsprach dem oben zitierten. Die Volumenzunahme wurde hauptsächlich auf die hypertrophische Muskulatur bezogen. Professor Jselin, dem der Patient auch zur Nachbehandlung überwiesen worden war, war zunächst bemüht, die Beschwerden mit konservativen Mitteln wenigstens zu lindern. Pilocarpin-Lanolin 1%\*), Spasmocibalgine-Suppositorien haben sich gut bewährt. Unter Vermeidung aller ausserberuflichen Anstrengungen konnte sich Expl. so bis Sommer 1951 als Bauführer halten.

Januar 1951: Versuch der operativen Entfernung der mit Thorotrast infiltrierte Massen in der Leistengegend um die Vasa femoralia zu entlasten und damit die Stauungshyperaemie und die Krampfbereitschaft des linken Beines zu beheben.

### Operationsbericht von Professor Jselin:

Mit Schnitt, parallel, unterhalb des Poupart'schen Bandes, wird die Gegend, unter Hautablösung, freigelegt, eine übererdnussgrosse, ausschälbare, relativ weichere drüsenartige Schwellung entfernt und nach Spaltung der verlöteten Fascie versucht, mit vorsichtigem kleinen Schnitt auf die Gefässe zu gelangen. Nur eine oberflächliche Vene, wohl eine Anastomose der Vena epigastrica zur Saphena magna, kann völlig freipraepariert werden. Unter der Fascie stösst man auf ein weisses derbes, körniges Infil-

---

\*) Rezept bei Parasympathikus-Störung des japanischen Neurologen Ken Kure.

trat, das die Gefässe verdeckt, umschliesst. Das Gewebe ist sehr derb. Es gelingt nicht, die Vene auszulösen. Eine Strecke weit kann die Arterie von dieser harten weissen körnigen Schwiele befreit werden. Unter dem Ligamentum Pouparti ist das Infiltrat noch diffuser und derber, so dass das Beginnen aussichtslos, weil zu riskant, erscheint und dabei auch gar nicht vital erforderlich, da die Arterie unterhalb dieser mächtigen Schwiele deutlich pulsiert. Immerhin ist sie ein Stück weit beweglicher und im Scarpa'schen Dreieck die Gewebsmasse bis nahe auf die Arterie gelockert worden.

Bei der Operation konnte festgestellt werden, dass es sich nicht um eine Geschwulst, sondern nur um eine massenhafte Ansammlung des Kontrastmittels in narbig sklerosiertem Gewebe handle.

Ferner hat die Operation ergeben, dass weitere Versuche, die Thorotrast-Schwiele zu exstirpieren und die Gefässe freizubekommen keine Erfolgsaussichten bieten. Chirurgisch unangenehm, kritisch ist die Situation in doppelter Beziehung; wenn es zu Gefässverletzung kommt, ist Blutstillung in diesem derben, harten Gewebe beinahe unmöglich, so dass nur eine Unterbindung der Iliaca oberhalb der Abgangsstelle der Hypogastrica, die auch mit Thorotrastgewebe umscheidet ist, notwendig würde und mit dieser hohen Unterbindung, da durch sie die Hauptanastomose, welche colateralen Kreislauf garantierte, wegfiel, die Ernährung des Beines fraglich würde. Dieses Risiko konnte der Operateur nicht eingehen, zumal er dem Patienten hatte versprechen müssen, keine das Bein gefährdende Ausdehnung der Operation zu unternehmen.

Nach oberflächlicher Catgutnaht wird die Haut wieder geschlossen. Die Blutstillung erscheint eine gute.

Die venöse Anastomose ist erhalten. Der Blutreichtum ist, abgesehen von der Schwiele, die nunmehr ca. 3 cm breit, ziemlich flach und auf die gemeinsame Gefässscheide und deren Umgebung beschränkt ist, gut. Dass das Lumen einigermaßen frei ist, allerdings als starre Röhre, wie im Gutachten angenommen, ohne dass eine Verknöcherung angenommen werden kann, steht fest - und das ist ein grosser Vorteil zu wissen (für die Versicherung und auch für den Patienten selbst) -, dass es sich zum Glück nur um eine paraarterielle Injektion gehandelt hat; das konnte man ja schon aus den Röntgenaufnahmen, an der Dichtigkeit und Verteilung des Schattens herauslesen (s. o.).

Wenn ich sage "zum Glück", so meine ich, dass es viel vorteilhafter für den Patienten gewesen ist, dass diese grosse Menge von Thorotrast (50 ccm) nicht in die Arterie, sondern daneben gespritzt wurde. Dort ist das Thorotrast, auch wenn es etwas radioaktiv ist, in Bindegewebe ganz solide eingekapselt, jedenfalls festgehalten worden. An eine Entfernung des Thorotrastes, die identisch wäre mit Excision des periarteriellen Gewebes, ist leider nicht zu denken.

Das entfernte Gewebe wurde frisch dem pathologisch-anatomischen Institut, auch zur Prüfung der Radioaktivität eingesandt. Das Ergebnis der von Professor Roulet gemachten pathologisch-anatomischen Untersuchung lautet: Es handelt sich nicht um ein "Thorotrastom", eine Geschwulst, ein Sarkom oder etwas derartiges, sondern um eine Periarteriitis und Phlebitis sclerotisans thorotrastica.

Der Befund lautet im Detail:

"Das aus der Operation gewonnene Material besteht aus 5 verschiedenen grossen Gewebsstücken. Sie sind rötlich und eher fest. Das grösste ist etwa 3 cm lang und zeigt auf dem Querschnitt eine graue äussere Partie und ein mehr dunkelrotes Zentrum. Die anderen setzen sich aus faserigem, weicherem Gewebe zusammen.

Die histologische Untersuchung ergibt im grösseren Gewebstück, dass es sich um einen Lymphknoten handelt. Er ist im Zentrum stark bindegewebig durchsetzt und enthält hier auch ziemlich Fettgewebe. In der Rinde finden sich wie gewöhnlich Follikel, ohne Reaktionszentren. Gegen die zentralen Gebiete zu wird das Gerüst immer dichter und manchmal sogar sklerosiert. Dieser Befund ist recht charakteristisch für Lymphknoten der Inguinalgegend, welche im Verlaufe des Alterns eine gewisse Atrophie durchmachen. An einer Stelle, wie übrigens auch auf dem Röntgenbild dieses Stückes zu sehen war, beobachtete man die Einlagerung eines feintropfigen Stoffes. Er liegt intracellulär, in Reticulumzellen eingelagert. Er ist leicht gelblich und zeigt keine Doppelbrechung. Dieser Stoff ist höchst wahrscheinlich Thorotrast, wie Vergleichsuntersuchungen gezeigt haben. In den weiteren Gewebsstücken findet sich lockeres Bindegewebe, Fettgewebe und Arterien verschiedenen Kalibers. Daneben lässt sich jedoch eine hyaline Narbe finden, in welcher sehr reichliche Thorotrastablagerungen gelegen sind. Auch hier ist der Stoff immer intracellulär gespeichert und füllt die histiocytären Zellen vollständig aus. Man kann z. B. zahllose Körnchen in histiocytären Zellen finden, die ihre Ausläufer um die Fettzellen herum ausbreiten. In anderen Gebieten ist die Narbe weniger hyalinisiert, zellreicher mit neugebildeten Gefässen und auch hier sind Thorotrastablagerungen von gleicher Intensität nachzuweisen. Es besteht im allgemeinen eine gute Übereinstimmung des histologischen Befundes mit den Resultaten der Röntgenuntersuchungen des Praeparates.

Es sei ausdrücklich hervorgehoben, dass irgendwelche Zelltypen oder besonders intensive Fibroblastenwucherungen nicht vorkommen.

**Diagnose:** Hyaline Narbe mit Thorotrastspeicherung. Inguinaler Lymphknoten mit leichter Fibrose und geringer Thorotrastspeicherung. "

### Verlauf nach der Operation

Die Heilung der Operationswunde erfolgte rasch und ohne Komplikation. Zunächst trat noch eine starke Schwellung auf, dann Abklingen und Besserung. Die Zirkulation im linken Bein ist bedeutend freier.

Im Anschluss an die Operation wurden Röntgenbilder des Abdomen veranlasst und zwar eine Leeraufnahme des Bauches und eine spezielle Aufnahme der Milz. Es ergab sich folgender interessanter Befund (vgl. Abb. 4 und 5, Röntgenaufnahmen vom Februar 51)

1. Mehrere median gelegene kleine Schatten sind als Thorotrasteinlagerungen in Lymphknoten zu deuten.
2. Starke Thorotrasteinlagerungen in die Milz. Diese zeichnet sich wie ein Sternhimmelbaldachin ab.
3. Eine ganz feine Schattierung (Punktierung) der Leber ist ebenfalls durch Thorotrast verursacht.

Im übrigen ist das Abdomen, mit Ausnahme der Leistengegend links, frei von Thorotrastschatten. Dieser Befund zeigt uns eindeutig, dass neben den verunglückten paravasalen Injektionen auch Thorotrast in die Blutbahn gespritzt wurde, sicher wohl schon 1941 rechts, da die Einspritzung, laut Krankengeschichte, doppelseitig appliziert worden war und rechts keine Beschwerden nachher aufgetreten waren.

Die Radioaktivität des Operationsgebietes und der Milzgegend des Patienten wurde im pharmakologischen Institut der Universität Basel von Professor Bucher untersucht. Die Registrierung mit dem Geigerzähler ergab sowohl in der Milzgegend, wie auch im Operationsgebiet das 1,3- bis 1,4-fache des Leerwertes.

Die physische Schädigung des Patienten besteht

1. in der Dauerschädigung und
2. in den zu erwartenden Spätschädigungen.

Als Dauerschädigung betrachten wir in unserem Falle in erster Linie die Störung der Zirkulation im linken Bein. Wir haben also, abgesehen von den Spätschädigungen, Grund genug, von der Anwendung von Thorotrast für Injektionen prinzipiell abzuraten. Eine intravasale Injektion kann verunglück-

ken. Das Risiko, durch ungewollte extravasale Depots von Thorotrast Veränderungen in der Umgebung der Gefässe herbeizuführen, ist sehr gross. Diese Veränderungen bestehen in unserem Falle in einer zu Hyalinisierung und zu Narbenbildung neigenden Entzündung des Gewebes, was eine progressive Strikturierung der Gefässe in der Leistengegend herbeiführte. Das ganze Bein ist hyperplastisch. Das Ausmass der Schädigung ist beängstigend. Dazu kann sich, was in unserem Falle glücklicherweise nicht eingetreten ist, eine Leukopenie gesellen.

Das Blutbild vom 28.8.51 ist folgendes:

Haemoglobin: 95 Sahli  
Leukozyten: 6.500

|                |     |
|----------------|-----|
| Eosinophile    | 1%  |
| Stabkernige    | 2%  |
| Segmentkernige | 65% |
| Lymphozyten    | 31% |
| Monozyten      | 1%  |

Abgesehen von diesen fassbaren Dauerschädigungen geben die grossen Thorotrastdepots in anderen Organen zu schweren Bedenken Anlass. Die Reaktion der Milz und der Leber lässt sich noch nicht genau bestimmen, doch ist immer mit einer Spätschädigung, in Form einer malignen Entartung, zu rechnen, nach Ablauf der Latenzzeit, die auch hier 12 bis 18 Jahre betragen dürfte (Bauer).

Die dauernde latente Gefahr, in welcher der Patient schwebt, führt auf den Gedanken, die Depots nach Möglichkeit radikal zu entfernen. Bezüglich des Depots in der Leistengegend zeigte jedoch die Operation, dass eine vollständige Exstirpation nicht möglich war. Indem beträchtliche Mengen von Thorotrast belassen werden mussten, blieb für diese eine rein symptomatische Therapie übrig, durch welche die Zirkulation im Bein immerhin wesentlich erleichtert wurde; damit ging auch die bald nach der Operation aufgetretene elephantiastische Schwellung des Beines beträchtlich zurück.

Als Haupt-Depot ist die Milz anzusehen; wie die Röntgenbilder und die Messung der Radioaktivität der Milz zeigen, ist das Depot beträchtlich.

So stellt sich die Frage: Ist eine Exstirpation der Milz indiziert? Nach Ansicht führender Pathologen ist die Exstirpation der einzige Weg, um die maligne Entartung der thorotrastverseuchten Organe

zu verhindern. Mit der Entfernung der Milz wird im unkomplizierten Fall der grösste Teil des inkorporierten Thorotrastes entfernt, da nach Ansicht verschiedener Autoren 90 - 97% des eingelagerten Thorotrastes in diesem Organ deponiert werden (Leipert, Popper, Klein etc.).

In der Leber ist die Einlagerung scheinbar schwächer und unserer Ansicht nach als geringeres Gefahrenmoment in der Beobachtung A. F. zu bewerten.

Ob das paravasale Leisten-Depot des Thorotrastes als Kontraindikation gegen die Splenektomie zu bewerten und zu berücksichtigen ist? Die Beantwortung der Frage hängt von der Feststellung ab, ob das Thorotrast in der Leiste wirklich als stilles Depot angesehen werden darf oder ob mit der Möglichkeit oder der Wahrscheinlichkeit zu rechnen ist, dass das Thorotrast weiter nach der Milz abtransportiert wird. Als Abtransportweg hätte man wohl die Lymphbahnen anzusehen. Wie unsere Bauchaufnahmen zeigen, sind oberhalb des Hauptdepots nur ganz spärlich und nur kleine Thorotrastherde auf diesem Wege nachzuweisen, so dass gefolgert werden darf, dass, da in dem verflossenen Intervall keine Abwanderung erfolgte, auch kaum mehr eine weitere zu erwarten ist und angenommen werden darf, dass das Leistendepot keine Kontraindikation gegen Milz-Exstirpation darstellt.

Ueber die Auswirkungen dieser Ablagerung können keine sicheren Voraussagen gemacht, sondern nur Vermutungen und Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Ihr mögliches Schicksal ist in den bisher publizierten Aufsätzen skizziert. Zum Troste für den Expl. kann angenommen werden, dass diese nur als ungünstigste Ausgänge angesehen werden dürfen; denn die Zahl der Mitteilungen steht doch wohl nicht im tatsächlichen Verhältnis zu derjenigen der bisher gemachten Injektionen. Ein Appell an die Institute, ihre Patienten mit Thorotrastinjektionen nachzuuntersuchen und rückhaltlos die Ergebnisse zu veröffentlichen, dürfte am Platze sein. Gleichzeitig sollte auch versucht werden, Auskunft über den Verbleib des angeblich unschädlichen, intraarteriell oder eventuell auch paravasal injizierten Kontrastmittels mit 30-, 50- oder 70% Jodgehalt zu erlangen. Dass Einverleibung von Jod nicht ungefährlich, wissen wir durch die Dissertation Dubs/Professor Krayenbühl und ist auch durch ein Basler Gerichtsverfahren und den Gerichtsentscheid bei Lähmung nach Ueberdo-

sierung, d. h. zu früher Wiederholung lumbaler intracanalärer Injektion bekannt geworden.

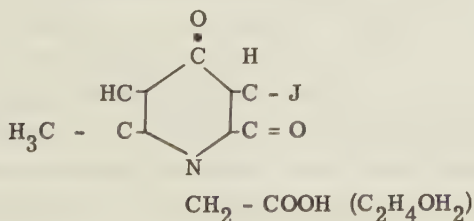
In unserer Beobachtung A. F. wird sich das Inguinal-Depot, das die A. iliaca, hypogastrica und femoralis samt Vene umscheidet, wohl so auswirken, dass die Gefäße immer mehr unter bindegewebigen Schrumpfungsdruk gesetzt, die Venen gedrosselt und die Aeste obturiert werden. -

----

Auf Grund der relativ rasch eintretenden Dauerschädigungen, möchten wir ganz besonders eine neueren Auffassung über die Indikation zur Thorotrastanwendung entgegentreten. Die betreffenden Autoren lehnten zwar wegen den Spätschädigungen die Anwendung von Thorotrast im allgemeinen ab, glauben aber in "rettungslosen" Fällen und bei Patienten über 60 Jahren Thorotrast immer noch als Kontrastmittel verwenden zu dürfen oder zu müssen.

Wir haben nach Thorotrastinjektionen nicht nur mit Spätschädigungen und langer Latenzzeit zu rechnen, sondern auch mit kurzfristig eintretenden Dauerschäden, wie sie unser Fall zeigt. Letztere können unter Umständen schwerwiegend sein. Unseres Erachtens ist Thorotrast beim Stand der heutigen Erkenntnisse in keinem Falle mehr zu verantworten. Zudem stehen heute dem Arzte, wenn Arteriographie unbedingt nötig ist, verschiedene andere Kontrastmittel zur Verfügung, die dem Thorotrast qualitativ nicht nachstehen: Das Kontrastmittel "Roche", Abrodil, Uroselektan, Vasoselektan, Joduron etc., deren "unschädliche" Eigenschaften und für die vor allem die Ausscheidbarkeit aus dem Körper nachgewiesen sind. Die meisten dieser neueren Kontrastmittel enthalten, an Stelle des radioaktiven Thoriums, Jod, wie z. B. das Kontrastmittel "Roche", das Jod in unlöslicher Form eingelagert hat.

Kontrastmittel "Roche"



L e m a i r e arbeitete eine weitere Methode zur Darstellung der Gefäßbahnen aus, indem er durch intraarterielle Injektionen von Sauerstoff sehr schöne diagnostische Resultate erzielte (*Médecine et Hygiène*, 1952, Nr. 210). Ob freilich durch die Wahl von  $O_2$  dann von den Geweben, denen es zugeführt wird, die Gefahr embolischer Schädigung gebannt ist, wird sich noch zeigen müssen. -

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage der Thorotrast-Arteriographie und zwar an Hand einer Beobachtung (Professor Jseline) von zugegebener und anderswo ausgeführter paravasaler Injektion in der Leistengegend vor 11 Jahren (spätere Wiederholungen von Arteriographie, mindestens 6 Injektionen mit nicht mehr zu eruierenden Mitteln - zuletzt September 46, Venographie März 47 -, u. a. auch mit dem Kontrastmittel "Roche") bei Endangitis-Beschwerden nach Erfrierung im Militärdienst. Auf Grund des Arteriographie-Befundes wurde 1941 lumbale Sympathektomie vorgenommen. - Vorübergehende Heilung, gegen 1945 wieder allmählich zunehmende Beschwerden, vermuteter "Rückfall" der Endangitis. Exakte und kritische Begutachtung und Bearbeitung der Beobachtung haben aber ergeben, dass der Rückfall nicht auf die Erfrierungs-Endangitis zu beziehen, sondern als Früh-Auswirkung der Thorotrast-Applikation 1941 zu gelten hat.

Ein Thorotrast-Tumor (klinisch) und die Verschattung der linken Leiste im Röntgenbild wurden erst 1947 bei der Begutachtung von Professor Jseline beobachtet und auf paravasale Injektion zurückgeführt.

1951 wurde die Speicherung in der Leber und vor allen Dingen in der Milz radiographisch festgestellt. Es wird angenommen, dass diese als Milz-Depot von wirklich intraarteriell einverleibtem Thorotrast anzusehen sei.

Das 1941 durch verunglückte Injektion ins perivasale Gewebe gepresste Thorotrast rief schon 3 Jahre nach der Injektion im linken Oberschenkel eine Hypertrophie, eine chronische Hyperplasie der Gewebe, und eine Hypertonie und Verkrampfung der Oberschenkelmuskulatur hervor, die weder durch die Erfrierung, noch die von einem bekannten Fachmann, Dimtza, ausgeführte Operation, Sympathektomie, erklärt werden konnten. Die Durchfluss-Beschleunigung, bei Venen-Drosselung und Starrheit des Arterien-Rohres hat nicht zu Stauung, im Sinne der Cyanose, sondern zur Hyperaemie, wie bei richtiger Bier'scher Stauung, geführt; daneben wurde Lymphstörung im peripheren Abschnitt des Beines erzeugt, die je nach Beanspruchung des Fusses, an- und abklingt. - An eine Injektionsfolge ist bei den früheren Begutachtungen überhaupt nicht gedacht worden, sondern die Kreislaufstörungen mit der lumbalen Sympathektomie in kausale Beziehung gebracht.

Die operative Entfernung des paravasalen Depots, längs der Gefässe, das bis ins grosse und kleine Becken reicht, erwies sich bei der von Professor Jselin vorgenommenen Operation als unmöglich, da die Gefässe nicht unbeschadet aus dem harten, krümeligen hyalinen Narbengewebe herausgearbeitet werden konnten.

Noch unerledigt ist in dieser Beobachtung die Frage der Milz-Exstirpation, zwecks Ausschaltung des wohl hauptsächlich das Leben bedrohenden Thorotrast-Depots. -

Auf Grund dieser Beobachtung und der noch allzu spärlichen, wohl noch unvollständigen Mitteilungen in der Literatur, wird ein Verzicht auf Thorotrast als Kontrastmittel bei Arterio- und Venographien postuliert. Das Mittel ist nicht nur wegen der Spätschädigungen, sondern auch wegen eventuell kurzfristig eintretender lokaler Schädigung engültig abzulehnen.

Die Arbeit bringt auch die erstmalige Mitteilung und Bilder von Versuchen über die Ausbreitungswege und -zeiten bei injizierten Meerschweinchen von Professor Gigon aus dem Jahre 1932. Er hat sie mir gütig zur Verfügung gestellt.

Nebenbei ist auch eine Beobachtung von Strikturen einer Femoralis, nach intraarterieller Abrodil-Injektion unter Freilegung der Femoralis, angeführt worden, die durch Exstirpation der perivasalen Narbenbildung behoben werden musste und auch behoben werden konnte.

----

Die Arbeit bekräftigt den Schlusssatz der Senn-Gerlach'schen Arbeit aus dem Jahre 1933, welcher lautet:

"Das Thorotrast hat nicht die grundlegende Eigenschaft, die man von einem Diagnostikum verlangen muss, nämlich wirklich und unter allen Umständen unschädlich zu sein."

----

## Literaturverzeichnis

- Albertini, A.v.: Schw.med.Wschr. 1948, 36, S.887  
Barkan und Kienast: Klin.Wschr. 1935, I, S.836  
Bauer, K.H.; "Das Krebsproblem", Springer Bln. 1949  
Bauke: Dtsch.med.Wschr. 1931, 27, S.1148  
Beutel: Fortschr. Röntgenstr. 1932, 46, S.127  
Blühbaum, Frick u. Kalkbrenner: Fortschr. Röntgenstr. XXXIV, 1  
Birkner: Strahlentherapie 1948  
Deucher, W.G.: Schw.med.Wschr. 1943, 63, S.1092  
Dubs, R. (Krayenbühl) Diss, Zürich 1948  
Ekström, G.u. Lindgren, A.: Zbl.Neurochir. 1938  
Fonio, A.: Helv.chir.acta. 1947, 14, 1  
Gross: Schw.med.Wschr. 1931, S.550  
Grosskopf: Fortschr. Röntgenstr. 1951, 75, 1  
Hug, O.: Umschau 1951, 15, S.449  
Drs.: Persönliche Mitteilung an Prof. Dr. H. Jselin  
Kadrnka: Schw.med.Wschr. 1931  
Kulenkampff: zit. nach K.H. Bauer  
Kuntzmann, J.: "A propos de deux cas de thorotrastome à manifestation tardive", Journ. de chir. 1950, 66, 3, S.201-212  
Laufer, Ladislav: Diss. Zürich 1945  
Leipert: Wien.klin.Wschr. 1931, 36, S.1135  
Lemaire: Médecine et Hygiène, 1952, Nr. 20  
MacMahon, Murphy and Bates: Am.J.Path. 1947, 23, S.585  
Meyenburg, H.v.: Schw.med.Wschr. 1948, 2, S.41  
Nägeli u. Lauche: Klin.Wschr. 1936, I, S.436  
Oberling: "Le problème du cancer", 2. Aufl. 1942  
Oka: Fortschr. Röntgenstr. 1929, 11, 3  
Popper u. Klein: Münch.med.Wschr. 1931, II, S.1829  
Radt: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1931, 45, S.142  
Rössle: zit. nach Grosskopf  
Schaffhauser, F.: Helv.chir.acta, 1945, 12, S.366  
Schlesinger u. Randerath: Z.Exp.Med. 1932, Bd. 80, Nr. 1, 2  
Schmitt: Z'schr.f.Urol. Bd. 42

Schürch u. Uehlinger: Schw.med.Wschr. 1934, 28, S.664

Senn: Diss Basel 1933

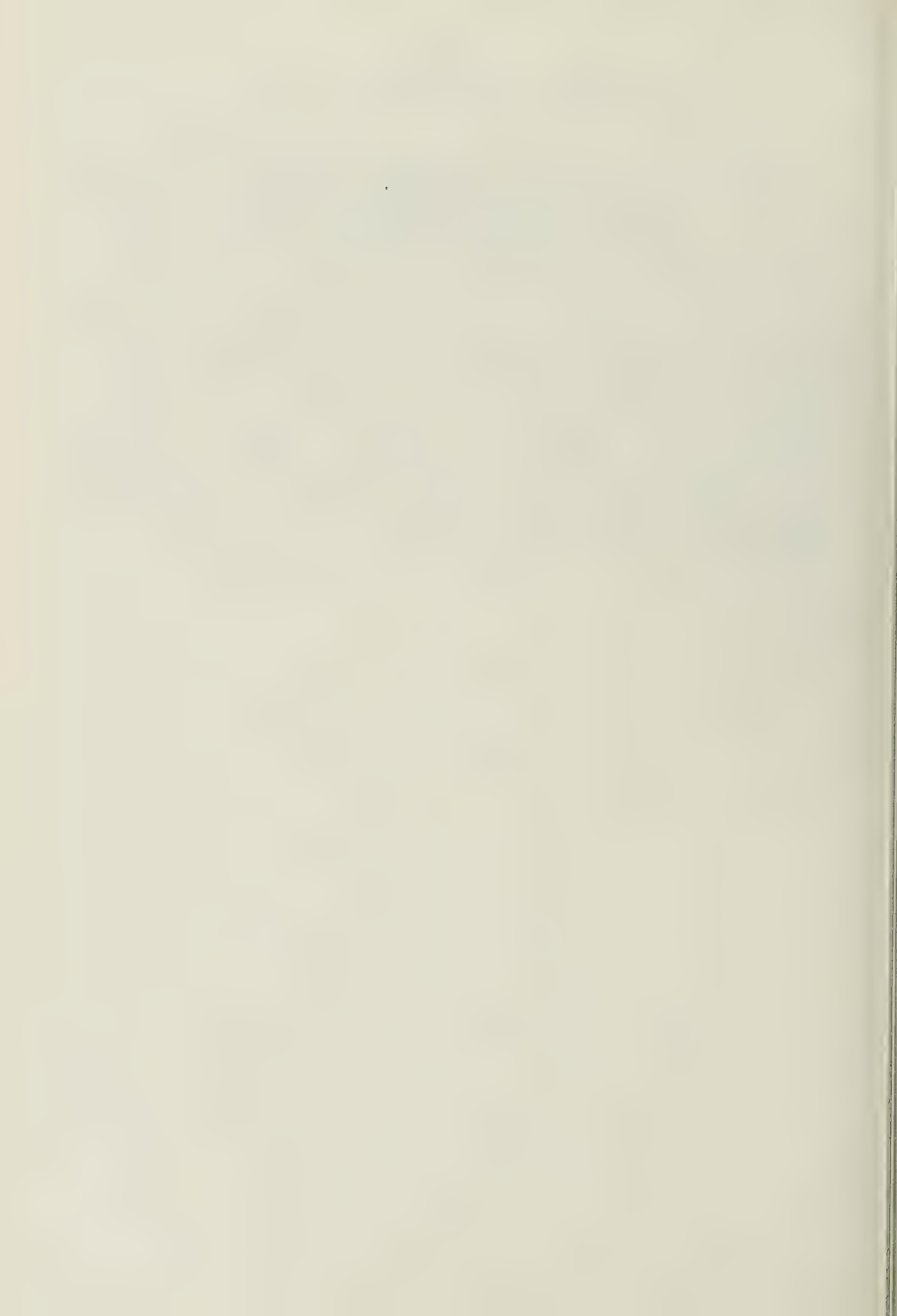
Stamm, O.: Helv.chir.acta 1947, 14, 6

Walther: Schw.Ver.Urol., Ref. Chirurg 1947, 18

Zollinger, H.U.: Schw.med.Wschr. 1949, 52, S.1266-1268

## Curriculum vitae

Geboren am 27. August 1925 in Rorschach am Bodensee, besuchte ich die Primar- und Sekundarschule in Ebnat-Kappel im Toggenburg. 1941 trat ich in das Gymnasium der Stiftschule Einsiedeln ein. 1943 absolvierte ich die 5. Gymnasialklasse im Collège de St. Maurice (Wallis), um nachher in die Kantonsschule St. Gallen überzutreten. 1945 Maturitätsexamen. Anschliessend setzte ich meine Studien an der medizinischen Fakultät der Universität Basel fort. 1947 naturwissenschaftliche, 1948 anatomisch-physiologische Prüfung für Aerzte. Anschliessend trat ich in das zahnärztliche Universitätsinstitut der Universität Zürich ein und absolvierte das eidgenössische medizinische Staatsexamen für Zahnärzte im Frühjahr 1951. Hierauf immatrikulierte ich mich erneut an der Universität Basel und promovierte im Herbst 1952 zum Doktor der Zahnheilkunde. Seither übe ich meinen Beruf als Schulzahnarzt der Stadt Zürich und in der Privatpraxis aus.



Abbildungen 1a - f

Aufnahmen von Prof. Gigon aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik,  
zur Ermittlung der Ausbreitungswege- und -zeiten nach Thorotrast-Injektion  
bei Meerschweinchen (Text S. 7)



Abb. 1a

Aufnahme vor der  
Thorotrast-Injektion



Abb. 1b

Aufnahme 15 Minuten nach der  
Thorotrast-Injektion



Abb. 1c

Aufnahme 30 Minuten nach der  
Thorotrast-Injektion



Abb. 1d

Aufnahme 1 Stunde nach der  
Thorotrast-Injektion

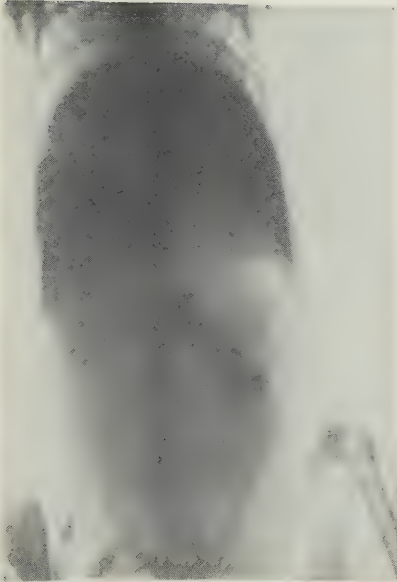


Abb. 1e

Aufnahme 2 1/2 Stunden nach der  
Thorotrast-Injektion



Abb. 1f

Aufnahme 6 Stunden nach der  
Thorotrast-Injektion

Bild 1



Aufnahme aus dem Röntgeninstitut Prof. Jselin vom 22. Dezember 1947:  
linke Leistengegend, anterior-posterior, 6 Jahre nach paravasaler  
Thorotrast-Injektion (Beschreibung Text S. 16/17).

Bild 2



Aufnahme vom 28. August 1950: posterior-anterior,  
Umscheidung der Gefäß-Lumina, von der Femoralis aufwärts bis über die  
Abgangsstelle der Arteria hypogastrica hinauf (vgl. S. 17).

Bild 3



Aufnahme vom 28. August 1950: anterior-posterior,  
Umscheidung der Gefäß-Lumina, von der Femoralis aufwärts bis über die  
Abgangsstelle der Arteria hypogastrica hinauf (vgl. S. 17).

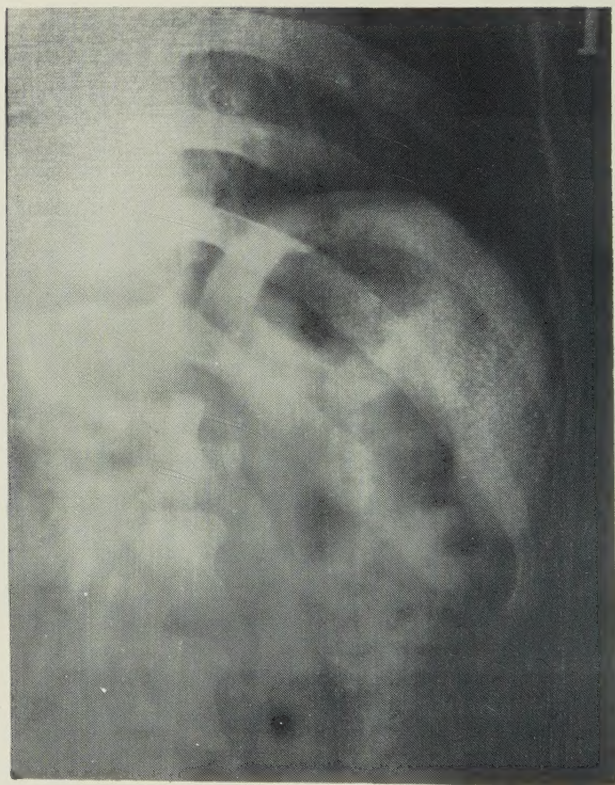
Bild 4



Bauchaufnahme vom 8. Februar 1951, zum Nachweis eventueller Depots in  
Leber und Milz.

In der dorso-ventralen Aufnahme nur wenig Infiltrate in  
Lymphdrüsen, leichte Punktierung der Leber, starke der Milz.

Bild 5



Bauchaufnahme vom 8. Februar 1951, zum Nachweis eventueller Depots in  
Leber und Milz.

Noch deutlicher ist die Sprengelung in der dorso-ventralen Aufnahme,  
auf die Milz eingestellt. In die Augen fallend ist weniger die punktförmige  
Verschattung als die helleren, frei bleibenden Partien (vgl. S. 22).



